

Setyorini, et al, Optimasi Hydroxypropyl Methylcellulose dan Xanthan Gum pada Tablet Floating...

Optimasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* dan *Xanthan Gum* pada Tablet *Floating-Mucoadhesive Gliclazide* Metode Desain Faktorial (*Optimization of Hydroxypropyl Methylcellulose and Xanthan Gum on Floating-Mucoadhesive Gliclazide Tablet using Factorial Design*)

Eva Setyorini, Eka Deddy Irawan, Lusia Oktora Ruma Kumala Sari
Fakultas Farmasi, Universitas Jember
Jln. Kalimantan No. 37 Jember 68121
e-mail: larivovilania@gmail.com

Abstract

Gliclazide is one of the drugs used for type 2 diabetes mellitus treatment. It requires frequent dosing which is why gliclazide need to be formulated into preparations using a controlled release drug delivery system. This study aimed to determine the optimum composition of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K4M) and xanthan gum polymer combination for gliclazide tablet. Tablets that have been produced were evaluated for tablets physical characterization, homogeneity test, dissolution test, floating lag time, and mucoadhesive test. Tablets were optimized using a factorial design and the data were analyzed using design expert trial 9.0.6. The results showed that the optimal formulation for polymer combination in gliclazide tablet was 122.267-140.000 mg for HPMC K4M and 80.659-90.000 mg for xanthan gum.

Keywords: *gliclazide, HPMC K4M, xanthan gum, floating-mucoadhesive system, factorial design.*

Abstrak

Gliclazide merupakan salah satu obat yang digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus tipe 2 dengan memerlukan frekuensi dosis yang telalu sering. Hal ini gliclazide perlu diformulasi menjadi sediaan dengan menggunakan sistem pelepasan terkontrol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui komposisi optimum dari kombinasi polimer HPMC K4M dan xanthan gum yang memenuhi persyaratan yang diinginkan dalam sediaan tablet gliclazide. Tablet yang telah dihasilkan dievaluasi, meliputi pengujian fisik tablet, pengujian campuran serbuk, pengujian pelepasan obat, pengujian daya mengapung, dan pengujian daya mucoadhesive. Sediaan tablet dioptimasi menggunakan metode desain faktorial. Data dianalisis menggunakan program statistik software design expert trial 9.0.6. Semua evaluasi yang dilakukan telah memenuhi persyaratan optimum yang diinginkan. Dari formulasi optimal didapatkan jumlah HPMC K4M 122,267-140,000 mg sedangkan jumlah xanthan gum 80,659-90,000 mg.

Kata kunci: *gliclazide, HPMC K4M, xanthan gum, sistem floating-mucoadhesive, desain faktorial.*

Pendahuluan

Diabetes Mellitus adalah penyakit metabolik yang ditandai adanya hiperglikemia kronik akibat gangguan pada sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya [1]. Hampir seluruh kasus diabetes di dunia merupakan DM tipe 2 [2]. Salah satu terapi Diabetes Mellitus tipe 2 adalah *gliclazide*. *Gliclazide* memiliki waktu paruh pendek, maka memerlukan frekuensi pemakaian dosis yang lebih sering. Terapi obat

gliclazide secara konvensional membutuhkan dosis besar yaitu 80-320 mg dua kali sehari [3]. Hal ini menyebabkan ketidaknyamanan pasien sehingga perlu diformulasi menjadi sediaan yang dapat memberikan efek terapi jangka lama dengan membuat sediaan lepas lambat. Pengembangan sediaan lepas lambat yang cukup banyak dikembangkan salah satunya adalah sistem *gastroretentive* [4]. Salah satu bentuk sistem *gastroretentive* yang

dikembangkan adalah sistem floating dan mucoadhesive.

Sistem *floating* merupakan teknik *gastroretentive* yang memiliki massa densitas kurang dari cairan lambung sehingga dapat tetap mengapung di lambung tanpa pengaruh pengosongan lambung jangka lama. HPMC K4M merupakan salah satu polimer yang digunakan untuk sistem *floating*.

Sistem *mucoadhesive* adalah sistem yang menggunakan polimer alami atau sintetis dan mempunyai kemampuan *mucoadhesive* serta mampu membuat sediaan melekat pada membran mukosa [5]. *Xanthan gum* merupakan polimer yang digunakan dalam sistem mucoadhesive. *Xanthan gum* mampu membentuk lapisan gel kental yang mengontrol pelepasan obat dengan cara difusi melalui gel dan erosi penghalang gel. Pengurangan kekuatan lapisan gel dapat meningkatkan difusi obat dan serapan air melalui *matriks* [6].

Metode Penelitian

Alat: alat uji disolusi tipe dayung (*Pharmeq*), spektrofotometer (Genesys tipe 10S UV-Vis), alat uji kerapuhan tablet (*Pharmeq* tipe TAB), alat uji kekerasan tablet (*Pharmeq Powder Flow Tester*), timbangan analitik digital (*Adventure Ohaus*), alat pencetak tablet *single punch*, alat uji sifat alir bentuk corong (*Pharmeq*), alat uji *mucoadhesive*, *stopwatch*, mortir dan stamper, serta *software* pengolah data (*Design Expert trial 9.0.6*).

Bahan: *gliclazide* (Dexa Medica), HPMC K4M (BrataChem), *xanthan gum* (BrataChem), NaHCO_3 , asam sitrat, avicel (BrataChem), HCl 12N (BrataChem), PVP (BrataChem), magnesium stearat (BrataChem), akuadestilata, metanol dan lambung kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) jantan umur 6-7 bulan dengan berat 1,5-2 kg.

Penelitian dilakukan dengan metode desain faktorial. Faktor yang dioptimasi adalah jumlah polimer HPMC K4M dan *xanthan gum*. Susunan formula secara lengkap dapat dilihat pada Tabel 1.

Campuran serbuk yang telah terbentuk dilakukan pengujian sifat alir dengan cara menentukan sudut diam dan waktu alir. Pengujian keseragaman *gliclazide* dalam campuran serbuk diperoleh dari hasil penentuan panjang gelombang maksimum dari pengukuran larutan *gliclazide* 15 ppm dalam metanol dan dapar HCl dengan perbandingan 1:4 dan kurva baku homogenitas serbuk.

Tabel 1. Susunan formula

Bahan	Fungsi	Berat bahan (mg)			
		1	A	B	AB
<i>Gliclazide</i>	Bahan aktif	30	30	30	30
HPMC K4M	Polimer Floating	47	138	47	138
Xanthan Gum	Polimer Mucoadhesive	44	44	89	89
Na Bikarbonat	<i>Gas generating</i>	84	84	84	84
Avicel	<i>Filler binder</i>	182	91	137	46
PVP	Pengikat	9	9	9	9
Magnesium stearat	<i>Lubricant</i>	4	4	4	4
Berat total (mg)		400	400	400	400

Penentuan kadar *gliclazide* dilakukan dengan pengujian keseragaman bahan aktif dalam campuran serbuk yang dilakukan sebanyak 5 kali replikasi dengan 5 titik yang berbeda secara acak.

Pencetakan Tablet dilakukan dengan mencampurkan serbuk selanjutnya dikompresi menggunakan pencetak tablet *single punch* dengan metode cetak langsung, selanjutnya dilakukan pengujian kekerasan tablet, pengujian kerapuhan tablet, pengujian keseragaman sediaan.

Kemampuan *floating* tablet ditentukan dengan pengukuran *floating lag time* dan *floating duration time*, dilakukan dengan memasukkan tablet ke dalam larutan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 sebanyak 100 mL dengan suhu pengujian $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ [7]. Pengujian dilakukan dengan replikasi 5 tablet pada tiap formula [8].

Pengujian kekuatan *mucoadhesive* dilakukan dengan menggunakan alat tekstur *analyser* (*TAXT plus, Stable Micro Systems, UK*) dengan cara sebagai berikut: lambung kelinci segar diletakkan dalam dapar HCl 0,1 N pH 1,2, dipotong berukuran 2x2 cm. Potongan lambung kemudian dibenamkan dalam dapar HCl 0,1 N pH 1,2 dan suhu dijaga pada 37°C . Tablet uji kemudian diletakkan pada probe (diameter 10 mm), diatur dengan kecepatan rendah 0,5 mm/detik sampai tablet kontak dengan jaringan mukosa. Gaya konstan sebesar 500 g diaplikasikan selama 10 detik, kemudian ditarik dengan kecepatan 10 mm/detik dengan jarak 10 mm. Puncak yang terbentuk dari gaya pelepasan digunakan untuk menentukan kekuatan *mucoadhesive* menggunakan *texture*

exponent software. Pengujian dilakukan sebanyak tiga kali replikasi untuk masing-masing formula [9].

Penentuan panjang gelombang maksimum dan kurva baku *gliclazide* dalam larutan dapar HCl pH 1,2 untuk pengujian pelepasan *gliclazide* dalam tablet.

Pengujian pelepasan *gliclazide* dilakukan dalam media larutan dapar HCl pH 1,2 menggunakan konstruksi dayung dengan kecepatan 50 rpm, temperatur $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, lama pengujian 12 jam. Kadar *gliclazide* ditentukan dengan mengukur serapannya dengan spektrofotometer, hasil serapan yang diperoleh dibandingkan dengan kurva baku. Profil pelepasan *gliclazide* dari matrik tablet diperoleh dengan cara memplotkan jumlah obat yang dilepaskan dalam bentuk (%) terhadap waktu. Dari kurva profil disolusi dihitung AUC untuk menentukan efisiensi disolusi pada menit ke-720.

Hasil uji pelepasan *gliclazide* masing-masing formula dari matrik tablet selanjutnya dianalisis profil pelepasannya dengan menggunakan persamaan order nol, persamaan order satu dan persamaan model *Higuchi*

Analisis data hasil penelitian dilakukan dengan metode desain faktorial. Berdasarkan data hasil pengujian, didapatkan harga untuk masing-masing respon sehingga persamaan umum menjadi $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$ dan didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor (aras) dan respon (*floating lag time*, *floating duration time*, kekuatan *mucoadhesive*, dan disolusi efisiensi pada menit ke 720 (DE_{720})). Berdasarkan rumus $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$ dapat dihitung harga koefisien b_0 , b_1 , b_2 , b_{12} . Hasil perhitungan yang diperoleh, dapat dibuat *contour plot* menggunakan program *design expert*, meliputi *floating lag time*, *floating duration time*, kekuatan *mucoadhesive*, dan DE_{720} tablet *gliclazide* sehingga dapat diketahui efek faktor terhadap respon, efek kombinasi faktor terhadap respon. *Contour plot* yang diperoleh kemudian digabungkan menjadi *overlay plot* untuk mengetahui komposisi optimum kombinasi antara HPMC K4M dan *xanthan gum* yang akan digunakan sebagai eksipien pada pembuatan tablet lepas lambat *gliclazide* kombinasi *floating* dan *mucoadhesive*.

Hasil Penelitian

Hasil pengujian sifat alir campuran serbuk menunjukkan bahwa keempat formula memiliki sifat alir yang jelek karena tidak dapat mengalir melalui corong.

Penentuan panjang gelombang maksimum dari larutan 15 ppm dengan pelarut metanol dan dapar HCl 1,2 yaitu 228 nm sedangkan panjang gelombang maksimum dengan pelarut dapar HCl 1,2 adalah 225 nm.

Hasil pengujian fisik campuran serbuk dan tablet meliputi keseragaman serbuk, keseragaman tablet, kekerasan tablet dan kerapuhan tablet. Hasil dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil pengujian serbuk dan tablet

For mul a	Keseragaman serbuk (% \pm CV)*	Keseragaman tablet (% \pm CV)**	Kekerasan tablet (% \pm SD)***	Kerapuhan tablet (% \pm CV)****
1	103,98 \pm 1,25	101,41 \pm 1,93	11,40 \pm 0,52	0,41 \pm 0,28
A	91,01 \pm 0,47	99,80 \pm 3,85	12,00 \pm 0,47	0,46 \pm 0,07
B	99,49 \pm 0,84	97,88 \pm 1,73	11,50 \pm 0,53	0,29 \pm 0,07
AB	100,83 \pm 1,10	98,60 \pm 2,99	11,30 \pm 0,48	0,41 \pm 0,19

Keterangan:

*Data disajikan sebagai rerata \pm SD (n=5)

**Data disajikan sebagai rerata \pm SD (n=10)

***Data disajikan sebagai rerata \pm SD (n=10)

****Data disajikan sebagai rerata \pm SD (n=3)

Hasil pengujian *floating lag time*, *floating duration time*, kekuatan *mucoadhesive* dan DE_{720} dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil respon kemampuan *floating*, *mucoadhesive* dan DE_{720}

Formula	<i>Floating lag time</i> (detik)*	<i>floating duration time</i> (jam)**	Mucoadhesive (gram)***	DE_{720}
1	232,50 \pm 66,35	12	30,5 \pm 19,62	34,98
A	21,00 \pm 0,89	12	53,73 \pm 8,06	24,56
B	124,80 \pm 17,64	12	49,30 \pm 9,09	23,78
AB	28,80 \pm 7,14	12	68,13 \pm 12,79	56,47

Keterangan:

*Data disajikan sebagai rerata \pm SD (n=6)

**Data disajikan sebagai rerata \pm SD (n=6)

***Data disajikan sebagai rerata \pm SD (n=3)

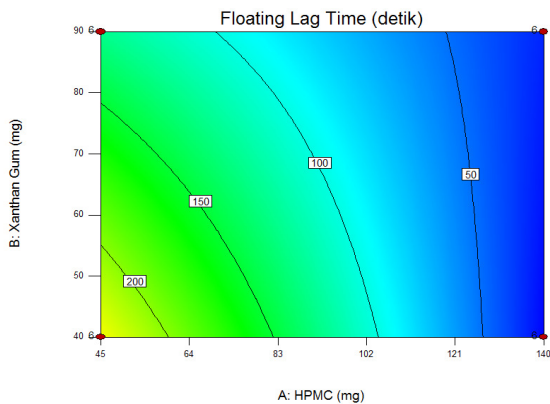
Hasil analisis respon *floating lag time* dengan *software* diperoleh Persamaan 1.

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$Y(\text{FLT}) = 101,79 - 76,87^*A - 24,96^*B + 28,88^*AB$$

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$Y(\text{FLT}) = 462,58596 - 3,19895 * \text{HPMC} - 3,24754 * \text{Xanthan gum} + 0,024316 * \text{HPMC} * \text{Xanthan gum} \dots (1)$$



Gambar 1. Counter plot respon floating lag time

Berdasarkan Gambar 1, counter plot respon *Floating lag time* menunjukkan dengan meningkatnya aras HPMC dan *xanthan gum* akan menghasilkan respon yang besar pula (*floating lag time* yang cepat) sedangkan penurunan aras dari HPMC dan *xanthan gum* akan menghasilkan respon kecil dengan kemampuan *floating lag time* yang lama.

Hasil analisis respon *mucoadhesive* dengan software *design expert* versi 9.0.6. menghasilkan Persamaan 2.

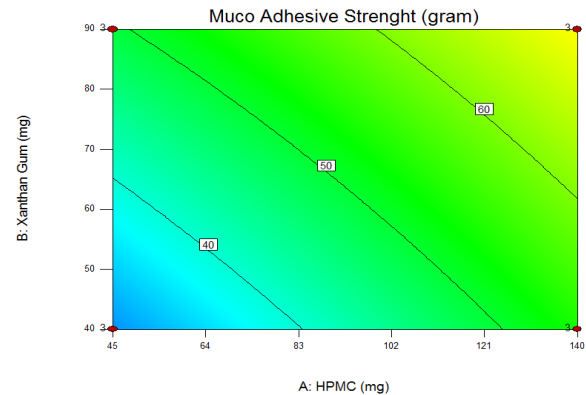
Final Equation in Terms of Coded Factors:
 $Y(\text{mucoadhesive}) = 50,43 + 10,51 * A + 8,31 * B - 1,11 * AB$

Final Equation in Terms of Actual Factors:

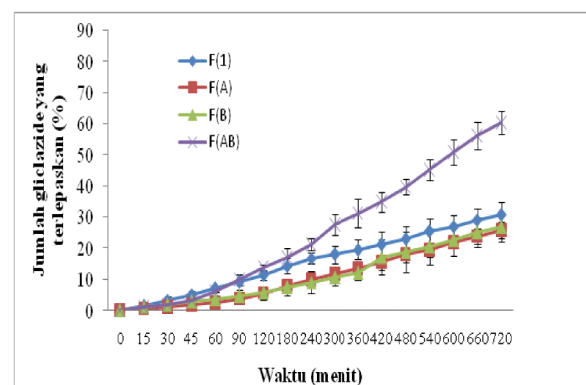
$$Y(\text{mucoadhesive}) = 2,74807 + 0,28189 * \text{HPMC} + 0,41867 * \text{Xanthan gum} - 9,33333E-004 * \text{HPMC} * \text{Xanthan gum} \dots (2)$$

Pada Gambar 2, counter plot respon kekuatan *mucoadhesive* menunjukkan dengan meningkatnya aras dari *xanthan gum* dan HPMC K4M maka akan meningkatkan respon kekuatan *mucoadhesive*. Sebaliknya semakin menurunnya aras *xanthan gum* dan HPMC K4M memberikan respon penurunan kekuatan *mucoadhesive*.

Pengujian disolusi didapatkan hasil pelepasan gliclazide pada menit ke 720 dari yang terbesar hingga terkecil adalah formula AB > (1) > A > B. Hasil pengujian disolusi kemudian dibuat profil pelepasannya, dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 2. Counter plot respon kekuatan mucoadhesive



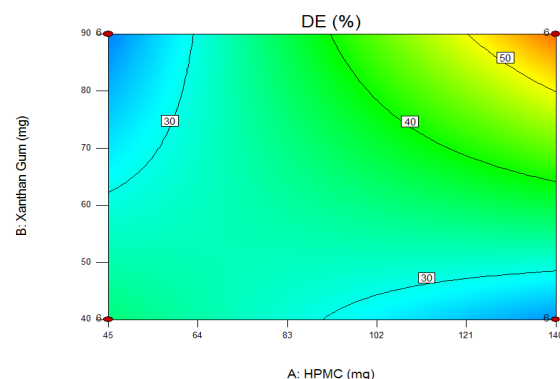
Gambar 3. Perbandingan profil disolusi ke-4 formula

Hasil analisis respon DE_{720} dengan software *design expert* versi 9.0.6. menghasilkan Persamaan 3.

Final Equation in Terms of Coded Factors:
 $Y(DE) = +34,95 + 5,57 * A + 5,188 * B + 10,78 * AB$

Final Equation in Terms of Actual Faktors:

$$Y(DE) = +65,20963 - 0,47267 * \text{HPMC} - 0,63228 * \text{Xanthan Gum} + 9,07438E-003 * \text{HPMC} * \text{Xanthan Gum} \dots (3)$$



Gambar 4. Counter plot respon DE_{720}

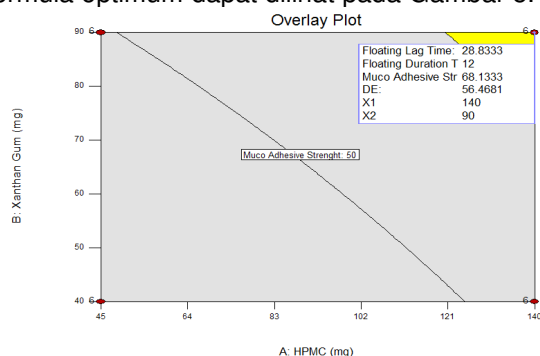
Berdasarkan Gambar 4, *counter plot* respon DE_{720} menunjukkan bahwa semakin meningkat aras dari kedua faktor mengindikasikan bahwa akan meningkatkan respon DE_{720} dan peningkatan respon DE_{720} memperlihatkan terjadinya perlambatan pelepasan obat. Sebaliknya semakin menurun aras dari kedua faktor mengindikasikan bahwa akan menurunkan respon DE_{720} .

Hasil pengujian disolusi selanjutnya dilakukan analisis menggunakan beberapa persamaan yaitu persamaan orde nol, persamaan orde satu dan persamaan model *Higuchi*, dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil analisa kinetika pelepasan *gliclazide* dari keempat formula

Formula	r tabel n = 14	Nilai r dan r^2		
		Orde nol	Orde 1	<i>Higuchi</i>
(1)	n = 0,497	r = 0,981	r = 0,849	r = 0,997
		$r^2 = 0,962$	$r^2 = 0,722$	$r^2 = 0,995$
(A)	n = 0,497	r = 0,998	r = 0,889	r = 0,988
		$r^2 = 0,997$	$r^2 = 0,792$	$r^2 = 0,978$
(B)	n = 0,497	r = 0,997	r = 0,937	r = 0,976
		$r^2 = 0,994$	$r^2 = 0,878$	$r^2 = 0,953$
(AB)	n = 0,497	r = 0,997	r = 0,871	r = 0,987
		$r^2 = 0,996$	$r^2 = 0,759$	$r^2 = 0,974$

Penentuan daerah optimum dilakukan dengan menggabungkan *overlay plot* semua respon menjadi *overlay plot super imposed*. Daerah optimum merupakan perpotongan dari tiga daerah yang memenuhi kriteria respon *floating lag time* (10-600 detik), kekuatan *mucoadhesive* (50-100 gram), dan DE_{720} (49,72%-60,42%). Hasil penentuan *overlay plot* formula optimum dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. *Overlay plot* formula optimum

Pada Gambar 5, daerah optimum ditunjukkan oleh warna kuning dengan komposisi HPMC K4M dan *xanthan gum* yang dapat memberikan respon yang diharapkan. HPMC K4M dengan rentang 122,267 - 140,000 mg, sedangkan *xanthan gum* 80,659 - 90,000 mg.

Pembahasan

Pada Tabel 2 didapatkan keseragaman serbuk *gliclazide* dalam campuran serbuk dan kandungan tablet menunjukkan bahwa semua formula memenuhi rentang % kadar bahan aktif *gliclazide* (85,0-115,0%) dan CV <6% sehingga dapat dikatakan sampel seragam [10].

Pengujian kekuatan mekanik tablet bertujuan untuk menghindari pengaruh variabel lain yang mungkin dihasilkan dari sifat fisik tablet. Hasil pengujian kekuatan mekanik tablet menunjukkan bahwa semua formula hasil memenuhi kriteria kekerasan 10-20 kg [11] dan kerapuhan (<1%) [12].

Parameter kemampuan mengapung yang diuji pada penelitian ini adalah *floating lag time* dan *floating duration time*. Persyaratan *floating lag time* yang dipilih yaitu antara 10-600 detik dengan tujuan bahwa tablet dapat mengapung tepat di lambung dan memberikan sifat mengapung yang baik. Persyaratan *floating duration time* yang dipilih adalah tidak kurang dari 12 jam. Respon yang dihasilkan kemudian diolah menggunakan *software design expert* versi 9.0.6.

Dari Persamaan 1, diketahui bahwa penggunaan polimer HPMC K4M dan *xanthan gum* memberikan nilai positif yang mengindikasikan terjadinya perlambatan *floating lag time*. Efek faktor HPMC K4M dan efek faktor *xanthan gum* memberikan nilai negatif yang mengindikasikan terjadi percepatan *floating lag time*.

Hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive* terbesar pada formula AB dengan hasil formula $AB > A > B > (1)$. Hasil pengujian dapat dilihat pada Tabel 3. Respon kekuatan *mucoadhesive* selanjutnya dianalisis dengan *software design expert* versi 9.0.6.

Persamaan 2, menunjukkan bahwa efek faktor HPMC K4M dan efek faktor *xanthan gum* memberikan nilai positif bahwa terjadi peningkatan kekuatan *mucoadhesive* dan efek interaksinya memberikan nilai negatif bahwa terjadi penurunan kekuatan *mucoadhesive*.

Penentuan parameter DE_{720} bertujuan untuk mendapatkan gambaran persentase obat

yang dilepaskan dalam plasma. Nilai respon DE_{720} kemudian dianalisis dengan *software design expert* versi 9.0.6.

Dari persamaan 3, menunjukkan bahwa efek faktor HPMC K4M, *xanthan gum* dan interaksi keduanya memberikan nilai positif. Efek faktor interaksi HPMC K4M dan *xanthan gum* memberikan nilai respon DE_{720} paling besar dibandingkan efek faktor tunggal. Besarnya nilai respon yang dihasilkan dari efek faktor interaksi HPMC K4M dan *xanthan gum* menunjukkan pengaruh dominan terhadap nilai DE_{720} tablet yaitu meningkatkan respon DE_{720} bahwa terjadi peningkatan DE_{720} .

Pada tabel 4, menunjukkan bahwa r^2 pada formula A, B dan AB tinggi sehingga formula A, B dan AB menunjukkan model pelepasan orde nol. Sedangkan nilai r^2 pada formula (1) mengikuti model *Higuchi*.

Simpulan dan Saran

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi polimer *xanthan gum* dan HPMC K4M meningkatkan respon *floating lag time*, menurunkan kekuatan *mucoadhesive* dan meningkatkan DE_{720} . HPMC K4M meningkatkan respon *floating lag time* dan meningkatkan respon kekuatan *mucoadhesive*. tetapi menurunkan respon DE_{720} . Kombinasi HPMC K4M dan *xanthan gum* dapat menurunkan kekuatan *mucoadhesive* tetapi meningkatkan *floating lag time* dan DE_{720} . Komposisi dari kombinasi polimer HPMC K4M dan *xanthan gum* yang dapat memenuhi kriteria yaitu jumlah HPMC K4M dengan rentang 122,267 - 140,000 mg sedangkan *xanthan gum* 80,659 – 90,000 mg.

Saran yang dapat diberikan oleh peneliti adalah penelitian selanjutnya dapat menguji batasan maksimum jumlah HPMC K4M maupun *xanthan gum* yang menghasilkan respon optimum dan dilakukan pengujian *in vivo* formula optimum untuk mengetahui bioavailabilitas dan profil farmakokinetika obat yang sebenarnya.

Ucapan Terimakasih

PT Deka yang telah memberikan bantuan bahan aktif *gliclazide*

Daftar Pustaka

- [1] Ozougwu JC, Obimba KC, Belonwu CD, Unakalamba CB. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. JPAP. 2013; 4(4): 46-57.
- [2] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2013; 36(1): 67-74
- [3] Prajapati SK, Tripathi P, Ubaidulla U, Anand V. Design and development of gliclazide mucoadhesive microcapsules. AAPS Pharm Sci Tech. 2008; 9(1): 224-230
- [4] Foda NH, Ali SM. Gastroretentive drug delivery systems as a potential tool for enhancing the efficacy of antibiotics. IJPBS. 2011; 2(2): 94-104
- [5] Sharma S, Nanda A, Singh L. Gastroretentive drug delivery system. IJPBS. 2011; 2(3): 954-958
- [6] Dalvadi HP, Patel JK, Rajput GC, Muruganantham V, Jayakar B. Development and characterization of controlled release mucoadhesive tablets of captopril. Ars Pharm. 2011; 52(2): 31-37
- [7] Rajeshbhai THK, Senthil A, Gajendrasinh C, Jyotindra P, Narayanswamy VB. Formulation and evaluation of gastroretentive floating tablet gliclazide. IJRAP. 2011; 2(4): 1368-1373
- [8] Fouladi F, Mortazavi SA. Preparation and In Vitro Evaluation of Gastroretentive Bupropion Hydrochloride Tablet. Trop J Pharm Res. 2012; 11(3): 351-359
- [9] Arora G, Malik K, Singh I, Arora S. Formulation and evaluation of controlled release mucoadhesive matrix tablets. IJPSSDR. 2011; 3 (2): 84-88
- [10] Depkes RI. Farmakope indonesia edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 1995.
- [11] Aulton ME. Pharmaceutics the science of dosage form design 2nd ed. London: Elsevier Science; 2002.
- [12] Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. Teori dan praktek farmasi industri jilid II. Edisi ketiga. Jakarta: Universitas Indonesia Press; 1994.